SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cipramil 20 mg filmomhulde tabletten
Cipramil 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cipramil 20 mg:	1 tablet bevat 24,98 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 20 mg citalopram.
Cipramil 40 mg:	1 tablet bevat 49,96 mg citalopramhydrobromide, overeenkomend met 40 mg citalopram.

Hulpstof met bekend effect:
Cipramil 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tabletten)
Ovale witte tabletten, met breukgleuf
Cipramil 20 mg is gemerkt "C" en "N", de omvang van de tablet is 8 mm x 5,5 mm.
Cipramil 40 mg is gemerkt "C" en "R", de omvang van de tablet is 11,5 mm x 7 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>

Volwassenen
Citalopram dient te worden toegediend als een enkelvoudige orale dosis van 20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag.
In klinisch onderzoek was de meest effectieve dosering 40 mg per dag; 20 mg per dag kan in individuele gevallen voldoende zijn.

Oudere patiënten (>65 jaar)
Voor ouderen patiënten dient de aanbevolen dagelijkse dosering gehalveerd te worden, d.w.z. 10-20 mg per dag. De aanbevolen maximumdosis voor ouderen is 20 mg per dag.

Pedriatische patiënten
Citalopram dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie hoeven geen speciale voorzorgen getroffen te worden met betrekking tot de dosering. Voldoende informatie ontbreekt nog over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 30 ml/min).

Verminderde leverfunctie
Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten en extra behoedzaam te zijn bij het verhogen van de dosering bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Langzaam CYP2C19-metabolisme
Voor de eerste twee weken van de behandeling wordt een startdosis van 10 mg per dag aanbevolen voor patiënten van wie bekend is dat ze een langzaam CYP2C19-metabolisme hebben. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Duur van behandeling
Zoals bij andere antidepressiva kan, in geval van adequate dosering, een antidepressief effect pas na tenminste 2 weken behandeling worden verwacht.
De behandeling wordt, net als bij andere antidepressiva, bij voorkeur voortgezet tot de patiënt 4 - 6 maanden volledig symptoomvrij is.

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van behandeling
Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. Bij het staken van de behandeling met citalopram moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op mogelijke onttrekkingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening
Citalopram kan eenmaal daags worden toegediend, in de ochtend of in de avond, en kan zowel tijdens, als onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Bij de keuze van de dosering dient rekening te worden gehouden met een ca. 25% hogere biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof (Cipramil 40 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing RVG 22687), vergeleken met de tablet. Als gevolg hiervan komt de dosering van de tabletten als volgt overeen met de dosering van de druppelvloeistof:

Tabletten	Druppelvloeistof
10 mg	8 mg (4 druppels)
20 mg	16 mg (8 druppels)
30 mg	24 mg (12 druppels)
40 mg	32 mg (16 druppels)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers)
Bij enkele van deze gevallen vertoonden de patiënten symptomen die leken op het serotoninesyndroom.

Citalopram dient niet te worden gebruikt in combinatie met een MAO-remmer, inclusief selegiline in dagelijkse doseringen hoger dan 10 mg per dag.

Citalopram dient niet te worden gebruikt vóór 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of vóór een periode na staken van een reversibele MAO-remmer (RIMA) zoals gespecificeerd in de productinformatie van de RIMA. Een MAO-remmer dient niet te worden gestart binnen 7 dagen na het staken van citalopram (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linozolid, tenzij gebruikt in een klinische setting onder bewaking van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of het aangeboren lange-QT-syndroom.

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor informatie over de behandeling van ouderen en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, zie rubriek 4.2.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
Cipramil dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen.
Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

Paradoxale angst
Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken na begin van de behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie, waarschijnlijk door pathologische afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van SSRI’s en verdwijnt normaal gesproken na het staken van de behandeling. Voornamelijk oudere vrouwelijke patiënten lijken een risico groep te zijn.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide-gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/Psychomotore onrust
Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en behoefte tot bewegen, vaak gepaard gaande met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De grootste kans op deze verschijnselen is tijdens de eerste weken van behandeling. Het verhogen van de dosis in patiënten met deze symptomen kan schadelijk zijn.

Manie
Bij patiënten met een manisch-depressief ziektebeeld kan een verschuiving naar de manische fase plaatsvinden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt bij patiënten bij wie een manische fase intreedt.

Insulten
Insulten zijn een potentieel risico gezien bij antidepressiva. Het gebruik van citalopram moet worden gestaakt wanneer bij een patiënt insulten optreden. Citalopram moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig gevolgd worden. Citalopram-gebruik moet worden gestaakt als de frequentie van insulten toeneemt.

Diabetes
Bij patiënten met diabetes kan een SSRI-behandeling de glycemische instelling beïnvloeden, waardoor de insuline dosering en/of dosering van orale antidiabetica wellicht moet worden aangepast.

Serotoninesyndroom
In zeldzame gevallen is het serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kunnen wijzen op het ontstaan van dit syndroom. Behandeling met citalopram dient onmiddellijk te worden gestaakt en symptomatische therapie dient te worden geïnitieerd.

Serotonerge medicatie
Citalopram dient niet gelijktijdig te worden toegepast met andere geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol, oxitriptan en tryptofaan.

Bloedingen
Er zijn gevallen gemeld van toegenomen bloedingstijd en/of abnormale bloedingen, zoals ecchymoses, gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen, bij het gebruik van SSRI's (zie rubriek 4.8). SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in combinatie met werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of andere werkzame stoffen die het risico op bloedingen vergroten, en bij patiënten die aanleg hebben voor bloedingen (zie rubriek 4.5).

ECT (elektroconvulsieve therapie)
Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van SSRI's en ECT; voorzichtigheid is dan ook geboden.

Sint-janskruid
Gelijktijdig gebruik van citalopram met kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Daarom dienen citalopram en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten niet gelijktijdig te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

In vivo-onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaspiegels van citalopram en zijn metabolieten afhankelijk zijn van het sparteïne/debrisoquine-fenotype (CYP2D6) en van het mephenytoïne-fenotype (CYP2C19). Het is echter niet nodig individueel te doseren op basis van deze fenotypes (zie rubriek 4.5).

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling
Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In recidief preventie klinische studies werden onttrekkingsverschijnselen gezien bij ongeveer 40% van de patiënten die citalopram staakten versus 20% van de patiënten die doorgingen met citalopram gebruik.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de therapieduur en dosis, en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, echter in sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.
Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist.
Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze binnen 2 weken, echter in sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden de citalopram-dosis langzaam af te bouwen over een periode van enkele weken tot maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie
Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

Psychose
Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episodes kan een toename veroorzaken van psychotische symptomen.

Verlenging van het QT-interval
Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziektes (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

Verstoringen van de elektrolytenbalans, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, verdient een ecg overweging voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met citalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ecg worden gemaakt.

Nauwe kamerhoekglaucoom
SSRI's, inclusief citalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, resulterend in verhoogde intraoculaire druk en nauwe kamerhoekglaucoom. Citalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van citalopram met moclobemide en buspiron.

Gecontra-indiceerde combinaties

MAO-remmers
Het gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen, waaronder het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).
Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmer) gebruikten, inclusief de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers moclobemide en linezolid, en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en begonnen met een MAO-remmer.
In sommige gevallen werden symptomen lijkende op serotoninesyndroom gezien. Symptomen van een interactie tussen citalopram en een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie (zie rubriek 4.3).

Verlenging van het QT-interval
Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect kan bij gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van citalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiaritmica, antipsychotica (zoals fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandeling bij malaria, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, hydroxyzine, mizolastine), enz.

Pimozide
Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 2 mg pimozide aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een toename van de AUC en C_{max} van pimozide, hoewel niet consequent in de gehele studie. De gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde toename van het QTc-interval van ongeveer 10 msec. Gezien deze interactie is waargenomen bij een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Selegiline (selectieve MAO-B remmer)
Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie waarbij gelijktijdig citalopram (20 mg/dag) en selegiline (10 mg/dag) (een selectieve MAO-B remmer) werd toegediend toonde geen klinisch relevante interactie. Het gelijktijdig gebruik van selegiline met citalopram (in doseringen boven 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen
Lithium en tryptofaan
Er zijn geen farmacodynamische interacties gevonden in studies waarbij citalopram gelijktijdig werd toegediend met lithium. Echter, er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met deze geneesmiddelen. Zoals gebruikelijk dient de lithiumspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol en sumatriptan) kan leiden tot versterkte serotonine (5 HT) geassocieerde effecten.
Totdat verdere informatie beschikbaar is, wordt het gelijktijdig gebruik van citalopram en 5 HT agonisten, zoals sumatriptan en andere triptanen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sint-Janskruid
Famacodynamische interacties tussen SSRI's en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties zijn niet onderzocht.

Bloedingen
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine of andere geneesmiddelen (bijv. atypische antipsychotica) die het risico van bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)
Er zijn geen studies die de risico's en baten van gelijktijdig gebruik van elektroconvulsieve therapie en citalopram vaststellen (zie rubriek 4.4).

Alcohol
Geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties zijn aangetoond tussen citalopram en alcohol. Toch wordt de combinatie van citalopram en alcohol afgeraden.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen
SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die in staat zijn de convulsiedrempel te verlagen (bijv. antidepressiva [SSRI's], neuroleptica [thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquin, bupropion en tramadol).

<u>Farmacokinetische interacties</u>

Biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door verschillende cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen, zoals CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het feit dat citalopram wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP iso-enzymen, betekent dat een significant interactie-effect door inhibitie van één CYP iso-enzym minder waarschijnlijk is, omdat inhibitie van het ene enzym mogelijk gecompenseerd wordt door het andere. Daarom heeft het gelijktijdig toedienen van citalopram met andere geneesmiddelen in de klinische praktijk een zeer lage waarschijnlijkheid voor het vóórkomen van farmacokinetische geneesmiddel interacties.

Voedsel
Er zijn geen meldingen van beïnvloeding van de absorptie en andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram door voedsel.

Invloed van andere geneesmiddelen op farmacokinetiek van citalopram

Co-administratie met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

Een farmacokinetische interactiestudie van lithium en citalopram toonde geen farmacokinetische interactie aan (zie ook hierboven).

Cimetidine
Cimetidine (een sterke CYP2D6-, 3A4- en 1A2-remmer) veroorzaakte een matige stijging van de *steady-state*-waarden van citalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Mogelijk is een dosisaanpassingen nodig.
Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol (een CYP2C19-remmer) 30 mg eenmaal daags leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer deze middelen tegelijk met CYP2C19-remmers worden gebruikt (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis citalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de monitoring van bijwerkingen bij gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.4).

Metoprolol
Escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden indien citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym en die een smalle therapeutische index hebben, bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CNS die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de plasmaspiegels van metoprolol, maar niet in een statistisch significante verhoging van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

Effect van citalopram op andere geneesmiddelen

Een farmacokinetische/farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een CYP2D6-substraat) toonde bij gezonde vrijwilligers een verdubbeling van de metoprolol concentraties, maar geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme.

In vergelijking met andere significante CYP-remmende SSRI's zijn citalopram en demethylcitalopram verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4, en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine
Dienovereenkomstig werden er geen of slechts geringe klinisch relevante veranderingen gezien wanneer citalopram werd gegeven in combinatie met CYP1A2 substraten (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (imipramine en mefenytoine), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline en risperidon) en CYP3A4 (warfarin, carbamazepine en triazolam).

Geen farmacokinetische interactie werd waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat aangeeft dat citalopram P-glycoproteïne induceert noch remt).

Desipramine, imipramine
In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op zowel citalopram of imipramine niveaus. Echter het niveau van desipramine, de primaire metaboliet van imipramine, was toegenomen. Een stijging van de desipramine plasmaconcentratie is waargenomen wanneer desipramine wordt gecombineerd met citalopram. Een verlaging van de desipramine dosis kan nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2500 uitkomsten van blootstellingen) duiden niet op malformatieve foeto/neonatale toxiciteit. Echter, citalopram dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, citalopram hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanosis, apnoe, toevallen, temperatuursinstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding
Citalopram gaat over in de moedermelk. Geschat wordt dat de zuigeling ongeveer 5% van de gewichtsgerelateerde dagelijkse dosis van de moeder (in mg/kg) binnen krijgt. Geen, of alleen milde bijwerkingen zijn geobserveerd in zuigelingen. De huidige informatie is echter ontoereikend voor de beoordeling van het risico voor het kind. Voorzichtigheid wordt geadviseerd.

Vruchtbaarheid
Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).
Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.
Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Citalopram heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het beoordelingsvermogen en het reactievermogen op onverwachte gebeurtenissen verminderen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gezien bij citalopram zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Ze zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen veelal in hevigheid en frequentie af naarmate de behandeling vordert. De bijwerkingen zijn weergegeven per MedDRA orgaanklasse (SOC) op Preferred Term (PT) niveau.

Voor de volgende bijwerkingen is een dosisrespons aangetoond: hyperhidrose, droge mond, insomnia, somnolentie, diarree, nausea en vermoeidheid.

De tabel toont het percentage van bijwerkingen die zijn geassocieerd met SSRI's en/of citalopram in ≥ 1% van de patiënten in dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies of in de postmarketing fase. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10000, <1/1000), zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	***Frequentie***	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	*Niet bekend*	Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	*Niet bekend*	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	*Niet bekend*	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	*Vaak*	Verminderde eetlust, gewicht verlaagd
	Soms	Gestimuleerde eetlust, gewicht verhoogd
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	*Vaak*	Agitatie, verminderd libido, angst, zenuwachtigheid, verwarde toestand, orgasmestoornis bij de vrouw, abnormale dromen
	Soms	Agressie, depersonalisatie, hallucinaties, manie
	Niet bekend	Paniekaanval, bruxisme, rusteloosheid, zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag[1]
Zenuwstelselaandoeningen	*Zeer vaak*	Somnolentie, insomnia, hoofdpijn
	Vaak	Tremor, paresthesie, duizeligheid, stoornis van aandacht
	Soms	Syncope
	Zelden	Grand mal convulsie, dyskinesie, dysgeusie
	Niet bekend	Convulsie, serotoninesyndroom, extrapiramidale aandoening, akathisia, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	*Soms*	Mydriasis
	Niet bekend	Gezichtsvermogen afgenomen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	*Vaak*	Tinnitus
Hartaandoeningen	*Soms*	Bradycardie, tachycardie

Systeem/orgaanklassen	*Frequentie*	Bijwerking
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT verlengd, ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	*Zelden*	Hemorragie
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Vaak*	Geeuwen, rhinitis, sinusitis
	Niet bekend	Bloedneus
Maagdarmstelsel-aandoeningen	*Zeer vaak*	Droge mond, nausea
	Vaak	Diarree, braken, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, flatulentie
	Niet bekend	gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale hemorragie)
Lever- en galaandoeningen	*Zelden*	Hepatitis
	Niet bekend	Leverfunctietest abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Zeer vaak*	Hyperhidrose
	Vaak	Pruritus
	Soms	Urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteitsreactie
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	*Vaak*	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	*Vaak*	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	*Vaak*	erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis, falende zaadlozing
	Soms	Vrouwen: menorragie
	Niet bekend	Vrouwen: metrorragie Mannen: priapisme, galatorroe Postpartumbloeding[2]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	*Vaak*	Vermoeidheid, asthenie
	Soms	Oedeem
	Zelden	Pyrexie

[1] Er zijn gevallen van zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met citalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).
[2] Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Botfracturen
Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Verlenging van het QT-interval
In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief Torsade de Pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziektes (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met een SSRI
Het staken van behandeling met citalopram (zeker wanneer abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie), slaapstoornissen (slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor,

verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelf limiterend, echter in sommige individuen kunnen ze ernstig zijn en langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met citalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Toxiciteit
Klinische gegevens betreffende het overdoseren van citalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen/alcohol betrokken. Fatale meldingen van een overdosis met citalopram alleen zijn gemeld; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

Symptomen
De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij een overdosis van citalopram: convulsies, tachycardie, slaperigheid, QT-interval verlenging, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, misselijkheid, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriasis, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire aritmie.

Behandeling
Er is geen antidotum. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Breng een luchtweg tot stand en houd deze open, zorg voor adequate zuurstoftoevoer en ademfunctie. Maagspoeling, osmotisch werkend laxeermiddel (zoals natriumsulfaat) en het gebruik van geactiveerd kool dienen te worden overwogen. Het bewaken van het hartritme en andere vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische ondersteuning.

Controle van het ecg wordt geadviseerd in het geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyartimieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers ATC-code: N06AB04.

Werkingsmechanisme
Citalopram is een antidepressivum met een sterke en selectief remmende werking op de opname van 5 hydroxytryptamine (5-HT, serotonine). Tolerantie ten aanzien van de remmende werking op de opname van 5-HT treedt niet op bij langdurig gebruik van citalopram.

Citalopram is een zeer selectieve serotonineheropnameremmer met geen, of minimaal effect op de noradrenaline (NA), dopamine (DA) en gamma-aminoboterzuur (GABA) opname.
Citalopram heeft geen of zeer lage affiniteit voor een serie aan receptoren waaronder 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 en D_2 receptoren, α_1-, α_2-, β-adrenoceptoren, histamine H_1, muscarine cholinerge, benzodiazepine en opioïde receptoren.

De voornaamste metabolieten van citalopram zijn, evenals citalopram, selectieve serotonineheropnameremmers, zij het met een lagere potentie en selectiviteit. De selectiviteitsratios van de metabolieten zijn hoger dan die van veel van de nieuwe SSRI's. De metabolieten leveren geen bijdrage aan het therapeutische effect.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde ecg-studie met gezonde proefpersonen, was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 7,5 (90% CI van 5,9-9,1) msec bij een dosis van 20 mg/dag en van 16,7 (90% CI van 15,0-18,4) msec bij een dosis van 60 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld bereikt 3 uur na inname van een tablet. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname.
De biologische beschikbaarheid is ca. 80% na inname van een tablet. De biologische beschikbaarheid van de druppelvloeistof (Cipramil 40 mg/ml, RVG 22687) is ca. 25% hoger in vergelijking met tabletten.

Distributie
Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt 12 – 17 l/kg. De plasma-eiwitbinding van citalopram en haar metabolieten bedraagt minder dan 80%.

Biotransformatie
Citalopram wordt gemetaboliseerd tot het actieve demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedeamineerde propionzuur-derivaat. Alle metabolieten zijn, evenals citalopram, selectieve serotonineheropnameremmers, zij het in mindere mate. Onveranderd citalopram is de meest voorkomende vorm in het plasma. De concentraties van demethylcitalopram, didemethylcitalopram zijn respectievelijk ongeveer 30-50% en 5-10%. De biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram vindt plaats door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%).

Eliminatie
De plasma-halfwaardetijd ($T_{1/2}$) is ongeveer 1½ dag. De plasmaklaring na systemische toediening (Cl_s) is ongeveer 0,3 - 0,4 l/min. en de plasmaklaring na orale toediening (Cl_{oral}) is ongeveer 0,4 l/min.
Citalopram wordt voornamelijk via de lever (85%), maar gedeeltelijk (15%) ook via de nieren uitgescheiden. Van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt 12 - 23% onveranderd in de urine uitgescheiden. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min. en de renale klaring is 0,05 - 0,08 l/min.

Lineariteit /non-lineariteit
De kinetiek is lineair. Steady-state plasmaconcentraties worden na 1 – 2 weken bereikt. Er is een lineair verband aangetoond tussen de steady-state plasmaspiegel en de toegediende dosis. Bij een dosering van 40 mg per dag, als tablet, wordt een gemiddelde plasmaconcentratie bereikt van ongeveer 300 nmol/l. Er is geen eenduidige relatie aangetoond tussen de citalopramplasmaspiegel enerzijds en het therapeutische effect of eventuele bijwerkingen anderzijds.

Oudere patiënten (> 65 jaar)
In oudere patiënten is een verlengde eliminatie-halfwaardetijd (1,5-3,75 dagen) en een verminderde klaring (0,08-0,3 L/min) ten gevolge van een verminderd metabolisme aangetoond. Steady-state waarden waren ongeveer twee keer zo hoog in oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten die werden behandeld met dezelfde dosis.

Verminderde leverfunctie
De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. De plasma-halfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal zo lang en de steady-state plasmaconcentratie is ongeveer tweemaal zo hoog in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

Verminderde nierfunctie
De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie, zonder dat dit een wezenlijke invloed heeft op de farmacokinetiek van citalopram. Het ontbreekt aan voldoende informatie over de behandeling van patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 20 ml/min).

Polymorfisme
In vivo onderzoek heeft aangetoond dat de metabolieten van citalopram geen klinisch relevante polymorfismen van de sparteïne/debrisoquine oxidatie (CYP2D6) vertonen. Bij patiënten met een bekende afwijking in het metabolisme van het CYP2C19 enzym wordt uit voorzorg een startdosering van 10 mg aanbevolen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute en chronische toxiciteit
Citalopram heeft een geringe acute toxiciteit en chronische toxiciteit bij therapeutische doseringen.

Voortplantingsstudies
Embryotoxiciteitstudies in ratten met doseringen die bij de moeder tot toxische effecten leidde, vertoonde botanomalieën in de regio van de ruggengraat en de ribben. De dosis in de moeder was op dat moment 2-3 maal de therapeutische concentratie in de mens. In ratten had citalopram geen effect op vruchtbaarheid, zwangerschap en postnatale ontwikkeling, maar verlaagde het geboortegewicht van de pasgeboren dieren. Foetale concentraties van citalopram en zijn metabolieten bereiken 10-15 maal de plasmaniveaus van de moeder in ratten.

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen, en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens.

Mutageen en carcinogeen potentieel
Citalopram heeft geen mutageen of carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
maiszetmeel
lactosemonohydraat
microkristallijn cellulose
copolyvidon
glycerol 85%
croscarmellose-natrium
magnesiumstearaat

Coating:
Hypromellose 5 (methylhydroxypropylcellulose)
Macrogol 400
titaan-dioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cipramil 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten in Al/UPVC/PVdC doordrukstrips (28 tabletten per doosje).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Tel. 020 – 6971901

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cipramil 20 mg filmomhulde tabletten: in het register ingeschreven onder RVG 19593
Cipramil 40 mg filmomhulde tabletten: in het register ingeschreven onder RVG 19594

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 16 april 1997
Datum van laatste verlenging: 16 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 18 november 2020.